

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA  
Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar  
Ano lectivo 2013/2014

Carlos Filipe Coelho da Silva Macedo

Aluno nº 200803290

Email: carlosfilmacedo@gmail.com

## *ADENOMIOSE E SAÚDE REPRODUTIVA*

- Artigo de Revisão Bibliográfica na área de Ginecologia e Obstetrícia-

Dissertação de Candidatura ao grau de Mestre em Medicina submetida ao Instituto de Ciências  
Biomédicas de Abel Salazar da Universidade do Porto.

Rua de Jorge Viterbo Ferreira n.º 228,  
4050-313 PORTO, PORTUGAL

**Orientadora** – Dr.<sup>a</sup> Márcia Barreiro

Licenciada em Medicina

Professora Associada Convidada

Assistente Hospitalar do CHP – CMIN

Porto 2014

## RESUMO

**Introdução:** A adenomiose é uma doença frequente, porém subdiagnosticada, caracterizada por uma invasão de endométrio no miométrio. Frequentemente assintomática, pode ser a origem de dismenorreia e hemorragia uterina anormal. É mais prevalente na faixa reprodutiva dos 40-50 anos. Os fatores etiológicos mais frequentemente associados são o parto por cesariana, antecedentes de cirurgia uterina, a multiparidade, e fatores que aumentam os níveis de estrogénios. A ressonância magnética e a ecografia transvaginal vieram permitir uma melhor caracterização da doença, assim como a associação da adenomiose com a infertilidade feminina. Contudo ainda não existem critérios definidos para o diagnóstico.

**Objectivos:** Realizar uma revisão actualizada do conceito de adenomiose, o mecanismo responsável pela alteração da saúde reprodutiva e os tratamentos atualmente disponíveis para contornar este problema.

**Desenvolvimento:** Apesar da relutância no passado em associar a adenomiose à infertilidade, hoje em dia esta associação está comprovada em múltiplos estudos, com uma prevalência de 1 a 14% dos casos segundo a literatura. Alterações funcionais e estruturais decorrentes da adenomiose parecem estar relacionadas com a falha na implantação embrionária e consequente infertilidade associada à doença. Os resultados das técnicas de reprodução medicamente assistida são prejudicados assim como o prognóstico da gravidez. Actualmente existem opções de tratamento médico, médico-cirúrgico e cirúrgico para a adenomiose.

**Conclusões:** A adenomiose é uma patologia com um impacto negativo na infertilidade e o tratamento da infertilidade associada à adenomiose é um assunto muito complexo e que carece de um bom suporte científico. As técnicas de reprodução medicamente assistida também são um recurso disponível nestes casos, com a utilização preferencial de agonistas da GnRh, para melhorar os seus resultados. É necessário realizar mais estudos de forma a responder às dúvidas ainda existentes, definir critérios de diagnóstico e criar protocolos de abordagem à adenomiose.

**Palavras-chave:** adenomiose, infertilidade, gravidez, Tratamento, técnicas de reprodução medicamente assistida

## ABSTRACT

**Introduction:** Adenomyosis is a common but underdiagnosed disorder characterized by the invasion of endometrium into the myometrium. Often asymptomatic, it can be the source of dysmenorrhea and abnormal uterine bleeding. It is more prevalent in the reproductive range of 40-50 years. The etiological factors more often associated are cesarean delivery, previous uterine surgery, multiparity, and factors that increase estrogen levels. A transvaginal ultrasound and magnetic resonance imaging have allowed a better characterization of the disease and also the association of the adenomyosis with the female infertility. However there are still no criteria for the diagnosis.

**Objective:** To conduct an updated review of the concept of adenomyosis, the mechanism responsible for the changes in reproductive health and the treatments currently available to avoid this problem.

**Development:** Despite the hesitancy in the past to associate adenomyosis with infertility, today this association is proven in multiple studies, with a prevalence of 1-14% of cases according to the literature. Structural and functional changes resulting from adenomyosis appear to be related to embryo implantation failure and infertility associated with the disease. The outcomes of assisted reproductive techniques are impaired as well as the prognosis of pregnancy. Currently there are medical, medical-surgical and surgical treatment options for adenomyosis.

**Conclusions:** Adenomyosis is a disease with a negative impact on fertility and the available infertility treatments are a very complex issue, lacking a good scientific support. The techniques of assisted reproduction are also a feature available in these cases, with the preferred use of GnRH agonists to improve their results. There is a need for further studies in order to answer the remaining questions, to define diagnostic criteria and to create adenomyosis approaching protocols.

**Keywords:** adenomyosis, infertility, pregnancy, treatment, techniques of assisted reproduction.

## **AGRADECIMENTOS**

Não podia deixar de agradecer a todos aqueles que directa ou indirectamente contribuíram para a realização deste trabalho.

Em primeiro lugar à Dra. Márcia Barreiro, pela orientação e acompanhamento constante desde a escolha do tema à conclusão do trabalho, bem como pela paciência em orientar o trabalho à distância durante o meu período de mobilidade.

Ao Dr. Ricardo Lasmar, do Hospital Universitário Ant3nio Pedro da Universidade Federal Fluminense, em Niter3i, Rio de Janeiro, onde estagiei, pela ajuda e entusiasmo mostrados para com o tema, bem como pela oportunidade de apresentá-lo para o Serviço de Ginecologia e Obstetrícia do mesmo hospital.

À minha família por tudo o que tem feito para me apoiar e confiança em mim depositada.

Aos amigos, pelo espírito de ajuda e apoio.

À Marta, por ser o meu pilar e pela ajuda indispensável.

## ÍNDICE

1.	<b>INTRODUÇÃO E OBJETIVOS</b> .....	1
2.	<b>DEFINIÇÃO E EPIDEMIOLOGIA</b> .....	3
3.	<b>ETIOLOGIA</b> .....	5
4.	<b>CLÍNICA</b> .....	8
5.	<b>DIAGNÓSTICO</b> .....	9
6.	<b>CLASSIFICAÇÃO DA ADENOMIOSE</b> .....	13
7.	<b>ADENOMIOSE E INFERTILIDADE</b> .....	15
7.1.	Fisiopatologia.....	15
8.	<b>ADENOMIOSE E GESTAÇÃO</b> .....	20
9.	<b>TRATAMENTO DA INFERTILIDADE NA ADENOMIOSE</b> .....	22
10.	<b>TÉCNICAS DE REPRODUÇÃO MEDICAMENTE ASSISTIDA</b> .....	28
11.	<b>CONCLUSÃO</b> .....	30
12.	<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	32

## 1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

A adenomiose foi descrita pela primeira vez pelo patologista alemão Carl Von Rokitansky, em 1860, como “cistossarcoma adenoide uterino”, após a observação de glândulas endometriais no seio do miométrio. Em 1925 foi identificada como uma identidade separada da endometriose, por Frankl(1). Porém, a sua definição só surgiu em 1972 por Bird et al.: “invasão benigna do miométrio, que produz um útero difusamente aumentado, que microscopicamente mostra glândulas endometriais, estroma não neoplásico rodeado por miométrio hipertrófico e hiperplásico”(2, 3).

Trata-se de uma doença benigna frequente, apontando uma revisão recente para 20-30% de incidência na população geral, valor incerto devido à inexistência de critérios específicos e dificuldade de realização do diagnóstico(4, 5). Ainda assim é negligenciada, uma vez que, até recentemente, o seu diagnóstico era feito retrospectivamente, baseado em peças de histerectomia(4). O diagnóstico retrospectivo frequente e associação a outras patologias levou a que alguns autores propusessem esta doença como variante do normal e não uma patologia(6). Actualmente, apesar de já existirem exames que permitam o seu diagnóstico, ainda não existem critérios específicos que o possibilitem.

Desde o surgimento de métodos não invasivos, verificou-se que a adenomiose parece estar associada à infertilidade(2, 7, 8), verificando-se alterações funcionais e estruturais que parecem estar relacionadas(9). Atendendo à crescente tendência da mulher para adiar a idade reprodutiva, esta associação parece ter vindo a ser reforçada, pela aproximação com o pico de incidência da adenomiose, bem como pelo diagnóstico cada vez mais precoce. Parece existir evidência científica de que a adenomiose tem um impacto negativo sobre a fertilidade da mulher e pode piorar os resultados das técnicas de reprodução medicamente assistidas(10).

Os dados disponíveis sobre o tratamento da infertilidade nesta doença são ainda muito escassos e frequentemente carecem de um bom suporte científico. Actualmente é preconizado tratamento médico, cirúrgico ou médico-cirúrgico mas, ainda que promissores, também os dados sobre estes resultados são escassos.

O objetivo desta dissertação de mestrado é realizar uma revisão bibliográfica geral sobre a adenomiose e os problemas do foro reprodutivo associados. Para tal, pretende-se fazer uma revisão sobre o conceito de adenomiose, o mecanismo responsável pela alteração da saúde

reprodutiva e os tratamentos atualmente disponíveis. O propósito é alertar a comunidade médica para um problema que assume uma relevância crescente, mas sobre o qual continua a persistir um nível de conhecimento ainda insuficiente.

## 2. DEFINIÇÃO E EPIDEMIOLOGIA

A adenomiose, ainda que benigna, é uma doença com um grande impacto na qualidade de vida. É definida pela presença de tecido glandular ectópico no seio do miométrio, consequente a uma ruptura do limite entre a camada basal do endométrio e o miométrio(11). O sinal macroscópico mais evidente é o de um útero aumentado. A nível microscópico observam-se glândulas e estroma endometrial ectópico não neoplásico, rodeado por um miométrio hipertrófico e hiperplásico, em consequência da resposta inflamatória local induzida pelo tecido invasor(1, 2, 12).

Imagiologicamente é frequentemente descrita como um espessamento focal ou difuso da zona juncional (ZJ) do miométrio. Mediante ressonância magnética (RM) foi possível identificar as duas componentes do miométrio - a porção externa e a interna ou ZJ, com algumas diferenças ténues(4, 13) . Em termos fisiológicos, a ZJ é mais semelhante ao endométrio, destacando-se também a origem mülleriana de ambas, enquanto o miométrio externo tem origem no mesênquima. Tal como no endométrio, existem variações cíclicas na ZJ, dependentes dos níveis de hormonas esteróides ováricas, com aumento máximo de espessura entre o 8º e o 16º dia do ciclo menstrual. Através da ecografia ou da RM, esta zona é definida como uma linha regular com uma espessura de 5 mm ou menos. Num útero não grávido é responsável exclusivamente pela atividade peristáltica, tendo por isso um papel importante no transporte uterino de espermatozóides, na nidação e menstruação(13).

A adenomiose pode variar desde um simples espessamento da ZJ a alterações nodulares ou difusas envolvendo toda a parede uterina(1, 4, 14). A apresentação mais comum, em dois terços das doentes, é a adenomiose difusa, com atingimento de toda a espessura do miométrio por focos adenomióticos. A adenomiose focal, também denominada adenomioma, são lesões melhor definidas no miométrio, podendo assemelhar-se à forma de mioma. A parede posterior do útero é geralmente mais atingida em extensão do que as outras paredes uterinas(15).

Epidemiologicamente a adenomiose é uma patologia de difícil estudo, dada a inexistência dos referidos critérios diagnósticos, além de que os estudos realizados para estudar a prevalência desta doença são muitas vezes enviesados pelo tipo de população estudada, pelo que é conhecido muito pouco sobre o perfil epidemiológico das mulheres em risco. A maior parte dos estudos antigos sobre adenomiose eram baseados em mulheres submetidas a histerectomia(4). Assim, a



prevalência de adenomiose descrita em diversos estudos varia entre 1-70% consoante os critérios de diagnóstico e população estudada(2).

Uma revisão de 2006 estimou uma prevalência média de 20-30% em mulheres com adenomiose(15). A prevalência em peças de histerectomia varia entre 5-70%(14). Num estudo mais recente em 2012 observou-se uma prevalência média de 20,9% na população estudada(9).

É comum na faixa etária reprodutiva tardia dos 40-50 anos, porém tem-se observado um diagnóstico mais precoce, na segunda à terceira década de vida(7, 9, 15, 16). Dos dados disponíveis, 70-80% das doentes com adenomiose pertencem à faixa etária dos 40-50 anos, 5-25% tem menos de 39 anos e apenas 5-10% tem mais de 60 anos(2).

### 3. ETIOLOGIA

Os mecanismos que levam à adenomiose ainda não são perfeitamente reconhecidos, pelo que atualmente várias teorias são defendidas. A idade parece ser um fator preditor(2).

A separação entre o endométrio e o miométrio, diferente do que ocorre noutras interfaces musculo-mucosa do corpo, não é realizada por uma camada submucosa, para que a invasão fisiológica do trofoblasto no miométrio durante a gestação seja permitida. Pelo que a teoria mais defendida é a que associa o surgimento desta patologia a uma disrupção crónica do limite entre a camada muscular e mucosa do útero, permitindo a invasão significativa de glândulas e estroma endometrial no seio do miométrio[6]. Uma outra teoria propõe o surgimento de focos ectópicos de novo, tendo por base a origem comum da ZJ do miométrio e o endométrio, a partir de remanescentes embriológicos müllerianos pluripotenciais(3). Uma terceira teoria defende que a adenomiose surge por uma invaginação da camada basal através do sistema linfático intramiometrial. Existe ainda uma quarta teoria que defende a chegada ao útero de células mãe da medula óssea, por via vascular(2).

Tendo por base a hipótese mais defendida, os seus autores referem que a presença de um miométrio alterado pode ocorrer durante os processos de regeneração, cicatrização e re-epitelização, quer por predisposição do próprio miométrio ou por uma interface endométrio-miométrio lesada. A presença de glândulas e estroma ectópico intramiometrial gera um processo inflamatório, levando à hipertrofia e hiperplasia do miométrio. Histologicamente o endométrio basal e os nódulos adenomióticos são muito semelhantes, favorecendo esta teoria(1).

Fatores menstruais e reprodutivos, como parto por cesariana, antecedentes de cirurgia uterina e interrupção da gravidez por curetagem, principalmente se episódios repetidos, associam-se ao diagnóstico, considerando-se fatores de risco mecânicos (1, 17, 18). Considera-se também o aumento da paridade, pela ação agressiva do trofoblasto sobre o miométrio e pelo ambiente hormonal da gravidez(2, 15, 19).

A disperistalse ou hiperperistalse uterina pode condicionar um microtraumatismo tecidular entre a margem do endométrio e do miométrio e favorecer a invasão anómala de glândulas endometriais. A invasão glandular provoca um processo de inflamação crónica e o crescimento dos implantes adenomióticos, que apresentam receptores de estrogénios. Verifica-se

um aumento da produção local de estrogénios, podendo levar a uma auto-perpetuação do ciclo com hiperplasia e hipertrofia do miométrio(2). Foi constatado que certos polimorfismos do recetor de estrogénios estão associados a um risco maior de adenomiose (16). A associação em mulheres na menopausa a realizar tratamento com tamoxifeno parece reforçar o papel dos estrogénios na doença(1, 4). A obesidade e a menarca precoce parecem estar também associadas a maior risco de adenomiose(2). O tabaco associa-se a um menor risco, provavelmente pela indução de menores concentrações de estrogénio(15).

Possivelmente serão os fatores locais que influenciam esta doença estrogénio-dependente, já que, apesar da expressão de recetores de esteróides e as suas variações no útero serem sensíveis aos níveis de estrogénio, não foram detetadas concentrações aumentadas de estrogénios no sangue periférico, mas sim no fluxo menstrual de mulheres com adenomiose. Foram ainda observadas variações na distribuição das isoformas dos recetores de estrogénio (ER-alfa e ER-beta) e progestagénio (PR-A e PR-B), bem como as suas variações ao longo do ciclo. Verificou-se uma suprarregulação dos recetores de estrogénios e uma infrarregulação dos recetores de progesterona(20).

Além dos fatores hormonais tudo aponta para que existam fatores genéticos e imunológicos que possam favorecer o aparecimento da adenomiose, ou ainda algum defeito do próprio miométrio e do endométrio que predisponha à doença, como as alterações na concentração dos fatores envolvidos na proliferação vascular endometrial e na remodelação da matriz extracelular. Coloca-se assim a questão de se será a adenomiose a manifestação de uma doença que acomete o endométrio e o miométrio simultaneamente(1, 3, 21).

A patogénese da adenomiose e endometriose apresenta vários aspetos em comum, afirmando alguns autores que se trata de variantes da mesma doença (a síndrome do endométrio basal deslocado), inclusive referindo-se a esta patologia como “endometriose interna”(2). Atualmente é aceite que a adenomiose é uma doença e não uma variante da endometriose, apesar dos aspetos fisiopatológicos, histológicos e imunológicos que partilham. São ambas doenças estrogénio dependentes e caracterizam-se pela existência de endométrio ectópico, além de serem doenças frequentes na idade reprodutiva e que geralmente regridem na menopausa, sendo que estas podem aparecer isoladas ou associadas uma à outra(16). Assim, a adenomiose resulta de uma infiltração do endométrio basal, enquanto a endometriose resulta de um destacamento deste,

em consequência da hiperperistalse uterina. A hiperperistalse pode ser também a causa da infertilidade observada nestas doenças(2, 22).

#### 4. CLÍNICA

Em termos semiológicos a adenomiose mimetiza muitas outras patologias uterinas, além de frequentemente surgir associada a outras patologias, pelo que o seu diagnóstico clínico é um desafio para o ginecologista. A sintomatologia mais comum é a dismenorreia e a hemorragia uterina anormal (mais frequentemente menorragia do que metrorragia) e no exame físico observa-se um útero aumentado à palpação(14). Contudo, 30-50% das mulheres são assintomáticas(2, 8). Outros sintomas são a dor pélvica, dispareunia, sintomas compressivos (bexiga ou intestino) em úteros com um peso superior a 280 gramas, e dispareunia. Ainda, a adenomiose associa-se a infertilidade, abortamentos e complicações na gravidez(2, 5).

De um modo geral, a intensidade dos sintomas está correlacionada com o grau de atingimento uterino pelas lesões adenomióticas (profundidade do atingimento e densidade das lesões)(2, 8). No entanto, algumas pacientes com adenomiose severa apresentam-se clinicamente assintomáticas, muitas vezes diagnosticada acidentalmente(5). Não existe nenhum sintoma patognomónico, o que torna o diagnóstico ainda mais complicado.

Ao exame físico é possível palpar um útero fibroelástico e globular, podendo estar aumentado à palpação, em consequência da resposta hipertrófica do tecido muscular ao tecido ectópico. É raro palpar um útero aumentado com tamanho superior a 12 semanas de gestação, e este achado é um marcador inespecífico e pouco sensível da presença de adenomiose(2). O útero pode também estar doloroso à mobilização (8).

## 5. DIAGNÓSTICO

Apesar das primeiras tentativas de fazer o diagnóstico de adenomiose de forma não invasiva através da ecografia pélvica, em 1979, os verdadeiros avanços só foram registados com a introdução da RM e da ecografia transvaginal(1). Apesar da inexistência de consenso entre os critérios de diagnóstico, os exames não invasivos têm ganho importância na abordagem diagnóstica da suspeita de adenomiose(8).

A ecografia assume a primeira linha de investigação(2). Na adenomiose os achados ecográficos podem ser divididos em sinais diretos e indirectos do processo fisiopatológico, que estão enumerados no *quadro 1*(1, 8) Os quistos subendometriais parecem ser o sinal ecográfico mais específico para o diagnóstico. Os sinais indirectos de adenomiose resultam da hipertrofia do miométrio em resposta ao tecido ectópico(8). Pelo menos 3 dos achados do *quadro 1* tornam o diagnóstico de adenomiose altamente sugestivo(2).

Quadro 1 – Achados ecográficos da adenomiose	
Sinais directos	Sinais indirectos
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Presença de microquistos anecóicos subendometriais no seio do miométrio</li> <li>• Miométrio de aparência não homogênea com estriações lineares hiperecóticas, pequenos nódulos subendometriais hiperecóticos, zonas pseudonodulares hipoeecóticas de contornos indistintos e sem efeito de massa no endométrio</li> <li>• Linha endométrio-miométrio mal definida ou espessada</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Útero de tamanho aumentado, retrovertido, fibroelástico, de contornos regulares</li> <li>• Paredes uterinas assimétricas</li> <li>• Padrão linear de vascularização ao doppler, atravessando o miométrio através das lesões adenomióticas</li> </ul>

Levy, G., et al., *An update on adenomyosis*. Diagn Interv Imaging. 2013. 94(1): p. 3-25.

Das modalidades de ecografia transvaginal e abdominal, a primeira permite obter imagens com maior resolução e permite uma melhor distinção entre miomas e adenomiose focal, porém a segunda permite a abordagem distal em úteros muito aumentados. A primeira apresenta uma sensibilidade de 72% e uma especificidade de 81%(2). Já a abordagem transabdominal apresenta baixa sensibilidade (30%) mas boa especificidade (97%). A combinação destas duas modalidades permite uma melhor eficácia diagnóstica(8).

A RM pélvica é um dos exames *goldstandard* no diagnóstico(2). Apresenta especificidade e sensibilidade superiores à ecografia transvaginal, tanto na adenomiose focal como na difusa(8). Os achados de adenomiose na RM estão enumerados no *quadro 2*, apesar de ainda não haver consenso nos critérios de diagnóstico(2).

**Quadro 2 - Achados de adenomiose na ressonância magnética**

- Útero globoso de contornos regulares
- Massa hipointensa miometrial com margens mal definidas
- Espessamento assimétrico das paredes do miométrio (mais frequente na parede posterior)
- Espessamento focal ou difuso da linha juncional
- Ratio espessura da zona juncional/ totalidade do miométrio superior a 40-50%
- Pequenos focos hiperintensos ao longo da lesão

Levy, G., et al., *An update on adenomyosis*. Diagn Interv Imaging. 2013. 94(1): p. 3-25.

É aceite que na adenomiose existe um espessamento da junção endométrio-miométrio, porém o valor a partir do qual se deve suspeitar do diagnóstico não é consensual. É necessário ter em atenção que vários fatores podem fazer variar a espessura da linha juncional(8). Foi proposto o valor de suspeição de 12mm, e um valor abaixo do qual seria menos provável, 8 mm, ficando uma área cinzenta entre os dois. Ainda assim, estes cut-off propostos não são capazes de excluir ou confirmar o diagnóstico(8, 11). Por esta falta de critérios a sensibilidade desta técnica varia muito, entre os 46-89% e a especificidade entre os 65-98%(2).

Na TAC o diagnóstico de adenomiose é sugerido perante um útero aumentado, um espessamento do miométrio interno e quistos miometriais(23). Contudo, não permite uma correta distinção entre adenomiose, miométrio normal e miomas uterinos, tendo pouca utilidade quando usado isoladamente(2).

A histeroscopia é uma ferramenta de diagnóstico e tratamento, sendo frequente na investigação de casais inférteis e de hemorragia uterina anormal. É um exame que permite a visualização direta da cavidade uterina bem como a possibilidade de executar recolha de material para biópsias endometriais e miometriais. Como apenas as formas severas são visíveis, não tem indicação primária para o diagnóstico de adenomiose, sendo solicitada quando há necessidade de realizar colheita de material para biópsia. Não existem sinais patognomónicos de adenomiose à histeroscopia, porém a presença de um endométrio irregular, com defeitos endometriais (aberturas superficiais), hipervascularização/padrão vascular alterado e cistos hemorrágicos, são sugestivos de adenomiose(24, 25).

A histerossonografia permite a diferenciação entre a adenomiose focal ou superficial e os pseudoespessamentos do endométrio visualizados na ecografia. Na adenomiose existe continuidade entre os espaços císticos subendometriais e a cavidade endometrial. Permite ainda a distinção entre adenomiose superficial e profunda, observando-se na superficial uma

continuidade com a cavidade, inexistente na profunda. A confirmação do diagnóstico por RM é de 96% quando na histerossonografia há suspeita de adenomiose(8).

A histerosalpingografia, pela baixa sensibilidade e especificidade, não é um exame utilizado no diagnóstico de adenomiose. Os achados na adenomiose são espículas com 1 a 4mm de comprimento do endométrio ao miométrio, e um corno uterino rígido ou dilatado com a imagem de “tuba erecta”(8).

Em termos laboratoriais, ainda não existe nenhum composto que permita o diagnóstico. Existem algumas publicações sobre o uso do CA-125 na investigação, revelando níveis aumentados em pacientes com adenomiose. Este marcador é limitado, apresentando uma baixa especificidade, uma vez que também se encontra aumentado em outras patologias(2).

Durante muitos anos, o estudo histopatológico foi considerado o *goldstandard* para o diagnóstico de adenomiose, principalmente das peças de histerectomia. A tentativa de diagnóstico por biópsia miometrial com recurso a agulhas transcervicais apresenta limitações, com uma sensibilidade de apenas 45%. Outras são a dificuldade em selecionar a zona endometrial a biopsar, a quantidade de material necessário e qual o método a utilizar, bem como a in experiência do examinador.

Mais uma vez, existe uma grande heterogeneidade nos critérios histopatológicos para o diagnóstico, representados no *quadro 3*, existindo um consenso menor sobre a espessura mínima de invasão miometrial pelo endométrio. (2). Na literatura a sensibilidade do estudo histopatológico de peças de histerectomia varia entre 70-84% e a especificidade entre 91-93%(11).

<b>Quadro 3 - Critérios histopatológicos</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Espessura mínima de invasão miometrial pelo endométrio de 2,5mm</li> <li>• Presença de focos endometriais com espessura superior a 25% da espessura do miométrio (critério utilizado em mulheres na menopausa)</li> <li>• Presença de glândulas no miométrio por mais que um campo de grande ampliação do microscópico a partir da base do endométrio</li> </ul>	
<small>Zamora, M.A.M., <i>Adenomiomas: qué sabemos y qué no sabemos</i>, in <i>Cursos CLÍNICA de Formación Continuada en Obstetricia y Ginecología 2015</i>, Laboratorios Menarini: Barcelona.</small>	

A adenomiose surge muitas vezes associada a outras doenças pélvicas hormono-dependentes, coexistindo com outra patologia pélvica em aproximadamente 80% dos casos(2, 8). As patologias que mais frequentemente entram no diagnóstico diferencial são a endometriose e os miomas uterinos, apresentando uma clinica semelhante. Os miomas uterinos são a patologia



pélvica que mais se associa com a adenomiose, afetando 35-55% das pacientes com adenomiose, enquanto a endometriose surge associada a esta em 27-70% dos casos(1-3).

## 6. CLASSIFICAÇÃO DA ADENOMIOSE

Com base nas características histológicas e extensão da invasão miometrial, a adenomiose pode ser classificada em difusa, focal e polipóide. (26, 27). A focal pode ser dividida em adenomioma, caso se apresente como uma massa sólida bem definida, ou adenomiose cística, uma variante rara, se se apresenta como um cisto adenomiótico no miométrio. Os adenomiosas polipóides são massas endometriais bem circunscritas compostas por glândulas endometriais e um estroma predominantemente constituído por músculo liso, podendo ser subdivididos em típicos ou atípicos. Existem ainda os adenomiosas do tipo endocervical, forma rara de adenomiosas polipóides do colo uterino e os adenomiosas retroperitoneais, que não se enquadram nas classificações anteriores (27).

Recentemente foi proposta uma categorização da adenomiose, com base na relação entre as lesões e os componentes estruturais do útero à RM. As suas conclusões vieram abalar a teoria mais aceite para a fisiopatologia da adenomiose, não compatível com os achados em 53% das doentes da amostra. Foi proposta uma divisão em 4 subtipos, cujas características estão representadas no *quadro 4*.

Quadro 4 -Categorização da adenomiose, com base na relação entre as lesões e os componentes estruturais do útero à RM			
I – Intrínseca	II - Extrínseca	III - Intramural	IV
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lesão parece estar em contiguidade com o endométrio</li> <li>• Espessamento da Linha JZ</li> <li>• Associação frequente               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Envolvimento anterior da parede do útero</li> <li>○ História de curetagem uterina</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lesão na porção externa do miométrio, rompendo a serosa</li> <li>• Linha JZ aparentemente normal</li> <li>• Associação frequente               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Deformidade em lágrima do reto</li> <li>○ Obliteração e endometriose do fundo de saco posterior</li> <li>○ Endometriomas do ovário</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lesões no interior do miométrio, sem relação geográfica com a JZ ou a serosa</li> <li>• Linha JZ e serosas intactas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lesões tão extensas que a relação geográfica das lesões com a linha JZ ou a serosa não foi possível de determinar</li> </ul>

Kishi, Y., et al., *Four subtypes of adenomyosis assessed by magnetic resonance imaging and their specification*. Am J Obstet Gynecol 2012; 207(2): p. 114 e1-7.

O subtipo I parece satisfazer a definição clássica de adenomiose, já o subtipo II não. A elevada frequência de achados de endometriose pélvica parecem indicar que esta possa ser a lesão precursora do subtipo II. O subtipo III parece resultar da formação de tecido de novo. Por fim, o subtipo IV agrupa as doentes que não se incluíram em qualquer um dos outros subtipos,

possivelmente representa os outros subtipos de adenomiose, diagnosticados tardiamente. Assim, tais diferenças parecem indicar que a mesma patologia pode ser causada por mecanismos diferentes(19).

## 7. ADENOMIOSE E INFERTILIDADE

A multiparidade como fator de risco para a adenomiose tornava inconcebível pensar que esta estivesse associada a infertilidade, porém a evidência atual sugere que a adenomiose tem um impacto negativo sobre a fertilidade da mulher, bem como pode prejudicar os resultados dos tratamentos de procriação médica assistida (2). Graças às técnicas de diagnóstico não invasivas tornou-se possível reconhecer esse impacto negativo(3).

Quanto à incidência, os dados existentes dizem respeito apenas a populações estudadas, que não representam a população geral, pelo que extrapolá-los não daria uma correta noção desta problemática. A evidência parece estabelecer uma correlação entre adenomiose e infertilidade, apesar da falta de consenso. As mulheres que recorrem a doação de oócitos e fertilização *in vitro* representam um excelente modelo para o estudo deste tema (3). Nos casos descritos a infertilidade surge associada a adenomiose em 1-14% dos casos, apesar de não existirem ainda estudos em larga escala(8).

### 7.1.Fisiopatologia

Segundo estudos parecem ser vários os mecanismos responsáveis pelas alterações fisiopatológicas com impacto negativo na capacidade reprodutiva da mulher, que vão desde alterações ao nível molecular a alterações do próprio útero.

Segundo Kunz et al. (2007), a destruição da normal arquitetura da ZJ do miométrio pode condicionar uma alteração no transporte de espermatozóides através do útero, por uma destruturação da musculatura uterina(28). A adenomiose foi associada a uma disperiístase em consequência de uma hiperperiístase(22).

Kissler et al. (2006) simulou o transporte espermático através do útero e, ao contrário do que acontece numa mulher fértil em que há transporte unilateral para a trompa do lado do folículo dominante, observaram que nas mulheres com adenomiose difusa e infertilidade, 70% dos macro-agregados permaneciam na cavidade uterina, 22 % dirigiam-se no sentido contrário ao do folículo dominante e apenas 8% no sentido deste(3).

A alteração na atividade peristáltica uterina na adenomiose, ao invés da normal contratilidade subendometrial retrógrada durante a fase secretora do ciclo menstrual, pode condicionar

contratilidade anterógrada e consequente expulsão do embrião, ou áreas de hipóxia relativa levando a uma falha na implantação(29).

Qualquer alteração nos processos fisiológicos uterinos e ováricos podem prejudicar a decidualização e/ou a implantação, e consequentemente prejudicar a fertilidade feminina(3).

Ota e Tanaka (2003) observaram alterações na vascularização do endométrio de doentes com adenomiose, talvez por uma desregulação dos fatores reguladores do processo, que podem levar a alterações, e consequente falha, na implantação(3).

Foram relatados em vários estudos (*quadro 5*) anomalias moleculares nas concentrações ou na atividade dos fatores envolvidos, não só no ciclo menstrual mas também na implantação, quer ao nível do tecido endometrial ectópico quer no endométrio heterotópico de pacientes com adenomiose. Foram ainda detetadas anomalias na resposta inflamatória no tecido endometrial ectópico e heterotópico na adenomiose, que podem comprometer a implantação e consequentemente a fertilidade(3).

<b>Quadro 5 - Factores reguladores da implantação alterados na infertilidade associada à adenomiose</b>		
<i>Publications</i>	<i>Factors affected</i>	<i>Effect</i>
Goteri et al. (2009)	Hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$ (HIF-1 $\alpha$ )	Increased
Yang et al. (2006)	Interleukin-6	Increased
Ulukus et al. (2006)	Interleukin-8 receptor CXCR1–CXCR2	Increased
Wang et al. (2009)	Interleukin-10	Increased
Li et al. (2006), Tokyol et al. (2009)	Matrix metalloproteinases (MMP2 and MMP9)	Increased
Li et al. (2006), Goteri et al. (2009)	Vascular endothelial growth factor	Increased
Li et al. (2006)	Microvessel density (MVD)	Increased
Yen et al. (2006), Xiao et al. (2010)	Leukaemia inhibitory factor (LIF)	Decreased
Yen et al. (2006)	Interleukin-11	Decreased
Yen et al. (2006)	LIF-receptor $\alpha$	Decreased
Fischer et al. (2011)	HOXA10	Decreased
Wicherek (2009)	RCAS1	Decreased
Lessey et al. (2006)	Cytochrome P450	Increased
Ota et al. (1999)	Nitrogen oxide synthase, xanthine oxidase, superoxide dismutase	Increased
Igarashi et al. (2002)	Catalase	Increased

Campo, S., V. Campo, and G. Benagiano, *Adenomyosis and infertility*. Reprod Biomed Online, 2012. 24(1): p. 35-46.

A falha na expressão endometrial de proteínas de adesão, etapa essencial ao processo de nidificação pode também estar na base da infertilidade associada a adenomiose. Apesar dos estudos dessas alterações na adenomiose ainda serem escassos, muitos autores propõem alterações semelhantes às estudadas na endometriose(3).

Recentemente foi associada à adenomiose uma alteração na expressão do gene HOXA10, um marcador de receptividade endometrial, que pode contribuir para a infertilidade em consequência de uma alteração na implantação. Semelhante ao que acontece na endometriose, Fisher et al (2011), encontraram no seu estudo, uma possível explicação para a falha na implantação nas doentes com adenomiose, uma diminuição da expressão do gene HOXA10 durante a janela de implantação(30).

Wicherek (2009) observou em pacientes com adenomiose alterações na concentração de RCAS1, uma proteína envolvida na supressão da imunidade celular do endométrio que normalmente ocorre no endométrio decidual(3).

Foram descritas alterações na expressão e atividade do recetor de estrogénio alfa, cuja queda dos níveis é essencial para a receptividade endometrial, e por isso, foi sugerido que valores elevados na fase secretora seriam um dos melhores indicadores de disfunção endometrial(3). Os defeitos na expressão do recetor de progesterona, como descreveu Mehasseb et al. (2011), com perda da sua ação negativa sobre a atividade proliferativa, ao regular negativamente a expressão do RE-alfa pode levar a um desequilíbrio do balanço estrogénio-progesterona por persistência dos RE-alfa. Este desequilíbrio pode atuar sobre a expressão dos genes da implantação alterando assim a receptividade uterina(3, 20). Nas doentes com adenomiose, foi ainda descrito uma suprarregulação da aromatase P450, consequentemente aumentando a produção local de estrogénios, o que pode condicionar uma alteração da receptividade uterina(3).

Por fim, concentrações excessivas de radicais livres na cavidade uterina, quer por produção aumentada, quer por uma redução da eliminação destes, são prejudiciais ao ovo fertilizado, inibindo a implantação do embrião e a progressão da gravidez(3).

Foram detectadas alterações na expressão da superóxido dismutase, no endométrio de doentes com adenomiose e endometriose e os seus resultados mostraram que além da sua expressão não variar com o ciclo, estas eram supra-reguladas(31). Em consonância, outros estudos sugerem uma produção de óxido nítrico (NO), superóxido e outros radicais livres aumentada nas mulheres com adenomiose(3). Foi sugerido ainda que mesmo após a implantação, o ambiente imunológico anormal pode lesar o embrião e provocar um abortamento precoce(21). Como referido, na adenomiose há excesso de estrogénios ao nível do endométrio. Este excesso pode aumentar a densidade capilar e a produção de citocinas pró-inflamatórias, levando ao recrutamento e ativação dos macrófagos, que quando ativados têm a capacidade de secretar as

citoquinas e radicais livres de oxigénio, substâncias estas potencialmente tóxicas para o embrião, comprometendo assim a gestação(32). Estas ocorrências verificaram-se em mulheres com adenomiose e história de falhas sucessivas de implantação em ciclos de fertilização *in vitro* (FIV). Os elevados níveis de NO podem também prejudicar a fertilidade ao alterar a função dos espermatozóides (33).

As técnicas de reprodução medicamente assistida constituem uma excelente forma de avaliar o impacto da adenomiose na fertilidade.

Mijatovic et al. (2010), com base na prevalência frequente em que a adenomiose e endometriose pélvica surgem associadas, investigaram os resultados da fertilização *in vitro* (FIV) e da injeção intra-citoplasmática de espermatozóides (ICSI) em mulheres inférteis com endometriose tratadas com agonistas da GnRH às quais foi diagnosticado adenomiose, com o objetivo de comparar com as doentes inférteis e endometriose, mas sem diagnóstico de adenomiose. Os resultados que obtiveram relativamente à taxa de fertilização, implantação, abortamento, gravidez ectópica e gestação evolutiva foram muito semelhantes nos dois grupos, com e sem adenomiose. Os autores do estudo referem porém, que os resultados podem ter sido influenciados pelo uso dos agonistas da GnRh(34).

Em outros estudos semelhantes, inclusive os resultados, a utilização de grupos de mulheres submetidas à doação de oócitos, e por isso mesmo, sobre a influência de estrogénios exógenos para infra regulação da hipófise, foi apontada como uma limitação dos mesmos. Esta influência poderia alterar o ambiente endometrial, obtendo-se assim um perfil diferente daquele que poderá ser observado em mulheres com adenomiose e ciclos normais(35).

Um outro estudo sobre a prevalência da adenomiose e os efeitos na fertilização *in vitro* e na injeção intracitoplasmática de espermatozóides em mulheres inférteis por Salim et al. (2012), obteve resultados diferentes no que diz respeito à taxa de implantação. Os resultados obtidos mostraram que as mulheres com adenomiose não necessitaram de doses maiores de gonadotrofinas e o número de oócitos recolhidos foi semelhante, porém as taxas de implantação, gravidez clínica e progressão desta foram significativamente menores nas mulheres com adenomiose. Foi ainda verificado uma taxa de abortamento no primeiro trimestre superior nas mulheres com adenomiose.

Os autores face a estes resultados concluem que a adenomiose tem um impacto negativo nestas técnicas de reprodução medicamente assistida, embora admitam que o seu estudo tenha limitações(29).



## 8. ADENOMIOSE E GESTAÇÃO

A próxima questão a colocar será, numa mulher que consegue conceber, qual o impacto da adenomiose na gestação. Até à data de elaboração desta monografia apenas um estudo, referente aos efeitos da adenomiose na gestação, estava publicado. Ao analisar os estudos sobre o impacto da adenomiose na infertilidade, verifica-se que a adenomiose parece apresentar uma maior taxa de abortamento no primeiro trimestre(29, 36). Sobre a influência da doença na via do parto, apenas existem dados dispersos de estudos realizados com outros objectivos, não sendo por isso possível tirar conclusões(37).

Existem relatos mais antigos de complicações cirúrgicas e obstétricas da adenomiose, como rotura ou perfuração uterina, gestações ectópicas e hemorragia pós-parto como consequência de atonia uterina. Nessa revisão foi relatada uma incidência de adenomiose de 17% em úteros gravídicos, porém apenas 29 casos de complicações obstétricas em 80 anos. Existe um relato de um caso mais recente de crescimento rápido das lesões de adenomiose, em gestação concebida após hiperestimulação ovárica, com consequente degeneração vermelha e hemorragia pós-parto(11). Tratam-se apenas de casos isolados e como tal, não permitem retirar conclusões que possam ser aplicadas à população geral.

O parto pré-termo é uma das principais intercorrências na gestação, sendo que em 50% a sua etiologia é idiopática. O principal fator bioquímico implicado na patogénese são as prostaglandinas, cujos níveis elevados foram detetados também na adenomiose. Face a isso, Juang, et al. (2006) observou que gestantes com adenomiose apresentavam um risco quase duas vezes superior de parto pré-termo, quer espontâneo quer por rotura prematura de membranas, com um risco maior para o primeiro, comparando com o grupo de controlo. Foi ainda relatada uma incidência superior de dismenorreia mais grave nas gestações com parto pré-termo.

A inflamação corioamniótica decidual ou sistémica parece ser, dos processos patogénicos que podem levar ao parto pré-termo, aquele que explica a associação entre esta doença e o parto pré-termo, dado os níveis de PG encontrados nestas doentes. Os níveis de prostaglandinas aumentados apontam então para um mecanismo comum entre a adenomiose e o parto pré-termo. Níveis elevados de PG no fluido endometrial parecem também estar associados a um grau mais severo de dismenorreia. Face a estes resultados, uma grávida com adenomiose parece ter um risco aumentado de parto pré-termo, principalmente se houver relato de dismenorreia. Estes

achados podem futuramente, ser utilizados para detetar gestações de risco, ainda na fase assintomática(38).

Recentemente (2013) foi relatado um caso de rotura uterina espontânea, numa grávida de 33 anos primípara, durante o início do terceiro trimestre da gestação, com necessidade de cesariana de emergência e histerectomia subtotal por rotura completa do fundo uterino. A análise histológica da peça cirúrgica revelou adenomiose no local da rotura, indicando esta como a possível causa para o evento(39).

## 9. TRATAMENTO DA INFERTILIDADE NA ADENOMIOSE

Uma mulher infértil com adenomiose constitui um dos problemas mais desafiantes e frustrantes para um especialista em infertilidade. Recomenda-se iniciar um tratamento médico, hormonal ou não hormonal e, em caso de insucesso terapêutico, passar para os tratamentos cirúrgicos. Pode-se assim considerar duas linhas de tratamento, a conservadora da fertilidade, naquelas mulheres que ainda não completaram os seus desejos de procriação, e a que não preserva a fertilidade. Existe uma necessidade de estudar novas formas de tratar e ao mesmo tempo restaurar e conservar a fertilidade destas doentes, principalmente porque cada vez mais o diagnóstico de adenomiose é feito em mulheres jovens ou que ainda não terminaram o seu desejo reprodutivo.

Para uma mais fácil esquematização das opções de tratamento pode-se pensar em três categorias: o sintomático conservador da fertilidade, como é o caso dos anticoncepcionais; o tratamento não conservador da fertilidade, como a histerectomia ou a ablação endometrial; e o tratamento da adenomiose e da infertilidade associada, que inclui tratamento combinado médico-cirúrgico ou cirúrgico.

O uso de anticoncepcionais orais combinados de forma contínua induz uma amenorreia prolongada, diminuindo assim os sintomas relacionados com a menstruação, ao bloquear a expressão da ciclooxigenase, bem como uma diminuição da espessura do endométrio e da inflamação(2, 40). Este tratamento sintomático permite conservar a fertilidade porém não a estimula.

Os análogos da GnRH têm sido utilizados com bons resultados. A administração contínua e em grandes doses provoca uma infra-regulação do eixo hipotálamo-hipófise e consequentemente uma diminuição da produção de hormonas sexuais nos ovários. Sendo a adenomiose uma doença estrogénio-dependente, na sua ausência há uma diminuição das lesões adenomióticas e consequentemente do tamanho uterino e dos sintomas. Como o mecanismo da doença não é travado e os efeitos do tratamento são reversíveis com a suspensão deste ocorre um rápido retorno dos sintomas iniciais, pela restauração dos estrogénios(41). O seu uso deve ser limitado a não mais de 6 meses pela menopausa farmacológica induzida(2). Foram relatadas gestações espontâneas após a suspensão dos agonistas da GnRH. A sua combinação com técnicas de reprodução assistida tem sido usada para aumentar a eficácia destas(2, 3, 42, 43).

Existem vários estudos de pequenas dimensões e casos clínicos descritos relatando o sucesso desta terapêutica, isolada ou em combinação com cirurgia. Até à data não foram relatados efeitos negativos destes fármacos na fertilidade(3). Aliás, estes parecem eliminar os fatores que influenciam negativamente a fertilidade das mulheres com adenomiose, facilitando a recetividade endometrial e a capacidade para continuar a gestação(41, 44).

Foram relatados vários pequenos estudos com resultados positivos do uso de terapia combinada médico-cirúrgica em mulheres com adenomiose e infertilidade(3, 41).

Recentemente, Huang et al. (2012), num pequeno estudo avaliaram o papel da terapia combinada de cirurgia citorredutora e agonistas da GnRH em mulheres com adenomiose e infertilidade. Possivelmente a remoção do tecido adenomiótico e o aumento da função imune do hospedeiro em resposta à agressão cirúrgica aumenta a resposta do tecido remanescente ao tratamento médico. Obtiveram uma melhoria sintomática na maioria, com resultados menos animadores na fertilidade(42).

O uso de agonistas da GnRh previamente à cirurgia não é recomendado, uma vez que dificulta a distinção dos focos de adenomiose durante a cirurgia, dificultando a sua remoção, além de aumentar o risco de perfuração uterina(27).

O uso de derivados da progesterona parece ser eficaz na adenomiose, como o danazol ou o levonorgestrel, principalmente sobre a forma de dispositivo intra-uterino (DIU)(8).

O tratamento com DIU de levonorgestrel (Mirena<sup>®</sup>) tem mostrado eficácia e boa tolerância, principalmente em doentes que desejam engravidar após o tratamento. Dois a três meses após a sua inserção espera-se uma melhoria sintomática(2, 45). Além da acção sobre o endométrio, pensa-se ainda que atue directamente sobre os focos adenomióticos, diminuindo os recetores de estrogénios, com diminuição do seu tamanho e do volume uterino. Há uma melhoria da contractilidade uterina, diminuição da perda sanguínea e ainda redução da dismenorreia, podendo ainda induzir amenorreia(2). Apesar do seu uso no alívio sintomático, ainda não se sabe qual o seu efeito na infertilidade associada à doença(3).

O Danazol, à semelhança do seu efeito na endometriose, induz também uma atrofia endometrial, em consequência do estado de hipogonadismo induzido e da sua ação direta sobre

os recetores endometriais de progesterona e androgénios(46). Em virtude da conexão direta do tecido adenomiótico no miométrio com a superfície do endométrio, a administração de danazol na cavidade uterina permite que o derivado da progesterona seja transportado até às lesões de adenomiose, evitando-se assim os efeitos laterais da administração oral, com resultados satisfatórios na dismenorreia e fertilidade após retirar o dispositivo(47).

Existem também tratamentos não hormonais que podem ser utilizados principalmente para controlo sintomático, os anti-inflamatórios não esteróides (AINEs) e o ácido tranexâmico(2, 38).

A decisão de optar por um tratamento cirúrgico e qual das técnicas usar recai sobre a idade da paciente, o desejo gestacional futuro, o tamanho, localização e extensão das lesões, e ainda o insucesso com o tratamento médico(2).

Face à vontade de preservar o útero, por questões reprodutivas, a histerectomia já não constitui a opção de primeira escolha. As técnicas cirúrgicas atualmente disponíveis agrupam-se em 3 categorias, com base na extensão do tecido removido adjacente ao miométrio saudável e na preservação da integridade e funcionalidade da parede uterina (*quadro 6*). Assim, temos as

Quadro 6 –Classificação das técnicas cirúrgicas conservadoras do útero e suas variantes		
Surgical category	Techniques	Described variant
Complete excision	Adenomyomectomy	1. Classic technique (Hyams 1952; Grimbizis et al., 2008; Wang et al. 2009)plus intraoperative ultrasound guidance (Nabeshima et al. 2003; Nabeshima et al. 2008) Modifications: U-shaped suturing (Sun et al. 2011) Overlapping flaps (Tacheshi et al. 2006) 2. Triple flap method (Osada et al. 2011)
Cystectomy	Classic technique	
Partial excision (cytoreductive surgery)	Partial adenomyomectomy	1. Classic technique (Fujishita et al. 2004) 2. Transverse H incision (Fujishita et al. 2004) 3. Wedge resection of the uterus (Sun et al. 2011) 4. Asymmetric dissection of the uterus (Nishida et al. 2010)
Nonexcisional techniques	Combined with excisional	Uterine artery ligation together with adenomyomectomy (Kang et al. 2009)
	Nonexcisional only	1. Uterine artery ligation (Wang et al. 2002) 2. Electrocoagulation of myometrium (Wood, 1998; Philips, 1996)
	Hysteroscopic	1. Endometrial resection (Wood, 1998; Fernandez et al. 2007; Kumar et al. 2007; Maia et al. 2007) 2. Endometrial ablation (Preuthuphan et al. 2010) 3. Hysteroscopic cystectomy
	Others	1. High-frequency ultrasound (HIFU) (Yang et al. 2009) 2. Alcohol instillation for cystic adenomyosis (Furman et al. 2007) 3. Endometrial nonhysteroscopic ablation Radiofrequency (Ryo et al. 2006) Microwave (Kanaoka et al. 2004) Balloon (Chan et al. 2001)

Grimbizis, G.F., T. Mikos, and B. Tarlatzis, *Uterus-sparing operative treatment for adenomyosis*. *Fertil Steril*. 2014. 101(2): p. 472-487 e8.

técnicas de excisão completa que incluem a adenomiomectomia, utilizada preferencialmente na adenomiose focal com reconstrução da parede uterina e manutenção da sua integridade, e a

cistectomia no caso da adenomiose cística focal. Nos casos de adenomiose difusa em que a remoção completa levaria a excisão de grandes quantidades de miométrio saudável, causando uma histerectomia “funcional”, pode-se optar por uma adenomiomectomia parcial/ cirurgia citoreductora. E, por fim, incluem-se as técnicas não excisionais(27).

As doentes inférteis para as quais a cirurgia conservadora é uma opção são aquelas em que idealmente as trompas estão funcionantes, permitindo a concepção natural, a cavidade uterina está intacta para permitir a implantação do embrião e, por fim, possibilidade de reconstruir adequadamente, e com segurança, a parede uterina(48).

É necessário ter em atenção que a cirurgia conservadora dificilmente eliminará toda a doença e não está livre de riscos, principalmente a longo prazo, como as aderências pélvicas e intrauterinas, deformidades uterinas e capacidade uterina reduzida. As cicatrizes uterinas podem ainda condicionar uma nova invasão endometrial com recorrência da doença, ou uma diminuição da força tensional uterina. Caso estas doentes consigam engravidar, é expectável um maior risco de rotura uterina(43, 48, 49).

Quando as lesões adenomióticas são facilmente identificadas pode-se recorrer a exérese focal, desde que a extensão de miométrio afectado e a cicatriz não interfiram na distensão uterina. A dificuldade desta técnica reside na identificação da doença e na definição da extensão e margens, uma vez que não existe cápsula a delimitar as lesões, com uma eficácia que ronda os 50%(2, 50). Apesar da taxa de abortamento espontâneo ser superior à da população geral, estudos mostram uma taxa de gestação espontânea de 70%, com melhoria dos sintomas(2). Uma revisão de 2012 relata uma prevalência de nascimentos de 36,2% após cirurgia conservadora(11).

A adenomiose difusa exige uma cirurgia mais alargada, com piores resultados e recidivas sintomáticas frequentes, uma vez que não é removido todo o tecido afetado e nem todas as doentes são elegíveis para este procedimento, sendo que muitas vezes o seu tratamento acaba na histerectomia(2). Várias técnicas cirúrgicas conservadoras foram propostas, sendo que em todas o princípio básico é a ressecção da adenomiose, seguida de reconstrução da parede uterina. Uma excisão mais ampla seria mais eficaz, porém o defeito na parede uterina poderia conceber um útero reconstruído incapaz de aguentar uma gestação normal. Apesar dos resultados variarem de

técnica para técnica, é possível a gestação após correcção cirúrgica da adenomiose difusa(26, 48).

Não existem ainda estudos comparativos entre a laparoscopia e a laparotomia, contudo a cirurgia laparoscópica também tem sido utilizada nas doentes com adenomiose e os resultados parecem promissores. Assim, a adenomiomectomia com histeroplastia por laparoscopia pode ser uma opção minimamente invasiva em casos selecionados, com o objetivo de obter uma melhoria dos sintomas, mantendo o útero(27, 51).

A eficácia da embolização de artérias uterinas para o tratamento da adenomiose é controverso. Apesar de existirem relatos de alteração da função ovárica e risco de placentação anormal, não sendo o seu uso recomendado nas mulheres que pretendem engravidar, vários autores defendem que a gestação é possível, bem como parto vaginal ou cesariana(3). Kim et al. (2005) estudaram os efeitos da embolização uterina na fertilidade em mulheres com adenomiose ou miomas, sugerindo que a fertilidade não foi afetada(37).

A electrocoagulação miometrial laparoscópica é outra opção terapêutica que permite conservar a fertilidade, no entanto não existem estudos que suportem a sua utilização. É menos precisa que a exérese focal, podendo a destruição do tecido ser incompleta. Também a sua segurança numa futura gravidez é questionável, uma vez que as cicatrizes uterinas podem aumentar o risco de rotura uterina durante a gestação(2).

Por fim, a ablação de focos através de ultrassons de alta intensidade, através da pele intacta, é outra possibilidade(2, 3). O aumento da temperatura dos tecidos a nível local pelos ultrassons induz um dano letal às células atingidas. Foi visível uma distinta margem entre a área tratada e a não tratada, indicando que existe pouca difusão térmica, o que confere segurança. Parece ser um tratamento promissor, menos invasivo e viável na adenomiose localizada(52). No entanto, noutros estudos verificou-se aumento da lesão 3-4 meses após o tratamento(53). O seu papel na infertilidade associada à adenomiose ainda permanece incógnito, existindo apenas um caso descrito na literatura(50).

A revisão por Grimbizis et al (2014) comparou uma série de publicações sobre as 3 categorias de técnicas cirúrgicas conservadoras descritas anteriormente. A análise dos resultados

mostrou que a cirurgia citoredutora e a adenomiomectomia total parecem eficazes no controlo da dismenorreia, porém nos casos de adenomiose difusa com menorragia, a cirurgia citoredutora mostra-se menos eficaz. Relativamente à fertilidade e gestação, a maioria dos estudos não tinha como objetivo avaliar esses dados, pelo que os resultados podem não ser fiáveis. Apesar dos resultados na adenomiomectomia total serem superiores aos obtidos na cirurgia citoredutora, tanto na taxa de fertilização (60,5% Vs 46,9%) como na de gestação a termo (83,1% Vs 73,3%), estas diferenças não são estatisticamente significativas. A taxa de abortamento espontâneo, apesar de superior na cirurgia citoredutora (26,7% Vs 16,9%), também não obteve diferenças significativas. Relativamente às técnicas não excisionais, os dados existentes eram escassos(27).

Na maioria dos estudos foi permitido o início da tentativa de concepção 3 meses após a cirurgia, e verificou-se que as técnicas de reprodução assistida mostram maiores taxas de concepção que a concepção natural. A cesariana electiva é aconselhada nestas mulheres pela falta de dados e experiencia, e pelo risco de rotura uterina, que deve ser também prevenido durante a gravidez(27).



## 10. TÉCNICAS DE REPRODUÇÃO MEDICAMENTE ASSISTIDA

Quando a infertilidade não é passível de ser controlada com os tratamentos anteriormente referidos é necessário recorrer às técnicas de reprodução medicamente assistida. Até à data os dados existentes da eficácia destas técnicas não são consensuais. Enquanto uns estudos apontam para que os resultados destas técnicas são influenciados pela adenomiose, outros relatam o oposto. Para já o mais aceite é que o uso de agonistas da GnRH previamente a técnicas de procriação médica assistida melhora o resultado, nomeadamente a taxa de implantação embrionária, além de que é benéfico, caso haja concomitantemente, uma reserva ovárica diminuída(29, 33-35).

Os estudos de coorte retrospectivo de Costello et al. (2011) avaliaram o efeito da adenomiose nos resultados da fertilização in vitro (FIV) e da injeção intra-citoplasmática de espermatozóides (ICSI). Nos resultados, o grupo de mulheres com adenomiose apresentava uma proporção de ciclos de FIV e um volume uterino maior que o outro grupo, e não se observaram diferenças significativas em nenhum dos parâmetros ováricos, embriológicos ou clínicos avaliados. Tal como já referido, uma possível explicação é o fato de os tratamentos de reprodução medicamente assistida poderem melhorar algumas das condições associadas à adenomiose que podem afetar a fertilidade, como o excesso de NO ou o transporte útero-tubário, ao aumentarem a eficácia da contratilidade subendometrial e diminuírem o fluxo sanguíneo endometrial. O uso de agonistas de GnRH parece normalizar a expressão da aromatase citocromo P450, aumentada na adenomiose, e associada a piores resultados na FIV(33).

Thalluri et al. (2012) avaliaram o efeito da adenomiose nos resultados da FIV, porém usaram um protocolo prévio de antagonistas da GnRH. O período de deficiência estrogénica verificado nos agonistas da GnRH, e potencialmente terapêutico, não foi verificado com os antagonistas. Não foram encontradas diferenças nos resultados da estimulação ovárica, nem nos resultados da quantidade e qualidade de embriões. Porém foi registada uma menor taxa de implantação nas doentes com adenomiose e taxa de abortamento superior(36).

Estudos como Piver et al. (2003), Shimizu et al. (2002), Wold et al. (2005) e Maubon et al. (2010), entre outros, descreveram um efeito deletério da adenomiose nos resultados destas técnicas.

A maioria dos estudos que não relataram influência da adenomiose nos resultados destas técnicas utilizaram protocolos de estimulação ovárica com infra-regulação prolongada (agonistas da GnRH). A recomendação atual é que estes devem ser feitos por um período de pelo menos 3 meses. O mesmo não se verifica com o uso dos antagonistas da GnRH (33, 36).

É importante salientar que a adenomiose é uma doença mais prevalente no período reprodutivo tardio e é sabido que a idade materna tem um efeito negativo sobre a taxa de gestação na FIV, podendo também justificar os piores resultados verificados(36).

Com base nas informações apresentadas, a FIV/ICSI pode ser uma opção nas doentes inférteis com adenomiose que pretendem engravidar. Para melhorar a eficácia destas técnicas a utilização de agonistas da GnRH nos protocolos de adenomiose deve ser preferida.

## 11. CONCLUSÃO

A adenomiose é uma doença frequentemente assintomática, diagnosticada de forma acidental, porém pode manifestar-se como hemorragia uterina anormal e dismenorreia, com um grande impacto na qualidade de vida das mulheres afectadas. Apesar de frequente, determinar a sua incidência na população geral tem sido uma tarefa complicada e muitas vezes os dados epidemiológicos disponíveis parecem não corresponder à realidade, principalmente quando se tenta avaliar a incidência da infertilidade nestas mulheres.

Até recentemente, todo o conhecimento sobre a patofisiologia da adenomiose provinha de mulheres mais velhas que era submetidas a histerectomia por hemorragia uterina anormal ou dismenorreia que justificassem este procedimento. Atualmente, e com o auxílio das novas técnicas de diagnóstico, a adenomiose é diagnosticada cada vez mais precocemente e o conhecimento sobre esta patologia tem crescido exponencialmente, e cada vez mais tem sido associada com a infertilidade, uma problemática crescente e com grande impacto.

A adenomiose parece alterar uma série de fatores que podem conduzir à infertilidade, contudo não se sabe ainda qual o processo inicial que conduz a esta cascata de alterações. Não está explicado o porquê de algumas mulheres terem a sua fertilidade afectada enquanto noutras esta está preservada. Muitos dos dados disponibilizados, ou são relatos de casos ou então amostras pequenas, pelo que há necessidade de estudos maiores para que as conclusões se possam tornar definitivas.

Ainda que não existam dados fiáveis sobre o impacto na gestação, tendo em conta as possíveis intercorrências graves, é importante manter uma vigilância ativa destas grávidas.

O tratamento da infertilidade associada à doença constitui um desafio major, e os dados disponíveis sobre o tratamento ainda são muito limitados e com pouca evidência científica, não existindo ainda consenso sobre qual a melhor forma de lidar com a adenomiose sintomática, principalmente nas mulheres inférteis e que ainda pretendem engravidar. Aqui, o objetivo não passa apenas por tratar a doença mas também por manter/estimular a fertilidade. Contudo, é hoje possível tratar a doença, médica ou cirurgicamente. E, caso a mulher o deseje, engravidar e levar

uma gestação a termo, numa patologia que ainda há pouco tempo tinha como tratamento de escolha a histerectomia.

Relativamente às opções cirúrgicas não é possível escolher a opção mais segura e eficaz pois os resultados não têm força estatística suficiente para se destacarem. O principal objetivo passa por excisar a maior quantidade da lesão, de forma segura, assegurando a reconstrução e integridade da parede uterina. Nas mulheres que pretendam engravidar as técnicas de reprodução médica assistida parecem ser uma opção com resultados satisfatórios.

No futuro, seria interessante aplicar estudos em populações maiores e até correlacionar os resultados das opções de tratamento com outros fatores, como a severidade da doença ou dos sintomas. A criação protocolos de abordagem diagnóstica e tratamento, bem como sensibilização da comunidade médica para esta doença, são também uma prioridade.

## 12. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Benagiano G, Habiba M, Brosens I. The pathophysiology of uterine adenomyosis: an update. *Fertility and sterility*. 2012;98(3):572-9.
  2. Zamora MÁM. Adenomioses: qué sabemos y qué no sabemos. Cursos CLÍNICA de Formación Continuada en Obstetricia y Ginecología
- ENDOCRINOLOGÍA GINECOLÓGICA, REPRODUCCIÓN HUMANA Y PATOLOGÍA GINECOLÓGICA BENIGNA. Barcelona: Laboratorios Menarini; 2013.
3. Campo S, Campo V, Benagiano G. Adenomyosis and infertility. *Reproductive biomedicine online*. 2012;24(1):35-46.
  4. Gordts S, Brosens JJ, Fusi L, Benagiano G, Brosens I. Uterine adenomyosis: a need for uniform terminology and consensus classification. *Reproductive biomedicine online*. 2008;17(2):244-8.
  5. Peric H, Fraser IS. The symptomatology of adenomyosis. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology*. 2006;20(4):547-55.
  6. Weiss G, Maseelall P, Schott LL, Brockwell SE, Schocken M, Johnston JM. Adenomyosis a variant, not a disease? Evidence from hysterectomized menopausal women in the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *Fertility and sterility*. 2009;91(1):201-6.
  7. Bazot M, Cortez A, Darai E, Rouger J, Chopier J, Antoine JM, et al. Ultrasonography compared with magnetic resonance imaging for the diagnosis of adenomyosis: correlation with histopathology. *Human reproduction*. 2001;16(11):2427-33.
  8. Levy G, Dehaene A, Laurent N, Lernout M, Collinet P, Lucot JP, et al. An update on adenomyosis. *Diagnostic and interventional imaging*. 2013;94(1):3-25.
  9. Naftalin J, Hoo W, Pateman K, Mavrelos D, Holland T, Jurkovic D. How common is adenomyosis? A prospective study of prevalence using transvaginal ultrasound in a gynaecology clinic. *Human reproduction*. 2012;27(12):3432-9.
  10. Leyendecker G, Kunz G, Kissler S, Wildt L. Adenomyosis and reproduction. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology*. 2006;20(4):523-46.
  11. Maheshwari A, Gurunath S, Fatima F, Bhattacharya S. Adenomyosis and subfertility: a systematic review of prevalence, diagnosis, treatment and fertility outcomes. *Human reproduction update*. 2012;18(4):374-92.

12. Mehasseb MK, Bell SC, Pringle JH, Habiba MA. Uterine adenomyosis is associated with ultrastructural features of altered contractility in the inner myometrium. *Fertility and sterility*. 2010;93(7):2130-6.
13. Brosens JJ, de Souza NM, Barker FG. Uterine junctional zone: function and disease. *Lancet*. 1995;346(8974):558-60.
14. Meredith SM, Sanchez-Ramos L, Kaunitz AM. Diagnostic accuracy of transvaginal sonography for the diagnosis of adenomyosis: systematic review and metaanalysis. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2009;201(1):107 e1-6.
15. Vercellini P, Vigano P, Somigliana E, Dagupati R, Abbiati A, Fedele L. Adenomyosis: epidemiological factors. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology*. 2006;20(4):465-77.
16. Kitawaki J. Adenomyosis: the pathophysiology of an oestrogen-dependent disease. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology*. 2006;20(4):493-502.
17. Cockerham AZ. Adenomyosis: a challenge in clinical gynecology. *Journal of midwifery & women's health*. 2012;57(3):212-20.
18. Riggs JC, Lim EK, Liang D, Bullwinkel R. Cesarean section as a risk factor for the development of adenomyosis uteri. *The Journal of reproductive medicine*. 2014;59(1-2):20-4.
19. Kishi Y, Suginami H, Kuramori R, Yabuta M, Suginami R, Taniguchi F. Four subtypes of adenomyosis assessed by magnetic resonance imaging and their specification. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2012;207(2):114 e1-7.
20. Mehasseb MK, Panchal R, Taylor AH, Brown L, Bell SC, Habiba M. Estrogen and progesterone receptor isoform distribution through the menstrual cycle in uteri with and without adenomyosis. *Fertility and sterility*. 2011;95(7):2228-35, 35 e1.
21. Ota H, Igarashi S, Hatazawa J, Tanaka T. Is adenomyosis an immune disease? *Human reproduction update*. 1998;4(4):360-7.
22. Kissler S, Hamscho N, Zangos S, Wiegratz I, Schlichter S, Menzel C, et al. Uterotubal transport disorder in adenomyosis and endometriosis--a cause for infertility. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2006;113(8):902-8.
23. Woodfield CA, Siegelman ES, Coleman BG, Torigian DA. CT features of adenomyosis. *European journal of radiology*. 2009;72(3):464-9.
24. McCausland V, McCausland A. The response of adenomyosis to endometrial ablation/resection. *Human reproduction update*. 1998;4(4):350-9.

25. Di Spiezio Sardo A, Guida M, Bettocchi S, Nappi L, Sorrentino F, Bifulco G, et al. Role of hysteroscopy in evaluating chronic pelvic pain. *Fertility and sterility*. 2008;90(4):1191-6.
26. Nishida M, Takano K, Arai Y, Ozone H, Ichikawa R. Conservative surgical management for diffuse uterine adenomyosis. *Fertility and sterility*. 2010;94(2):715-9.
27. Grimbizis GF, Mikos T, Tarlatzis B. Uterus-sparing operative treatment for adenomyosis. *Fertility and sterility*. 2014;101(2):472-87 e8.
28. Kunz G, Herbertz M, Beil D, Huppert P, Leyendecker G. Adenomyosis as a disorder of the early and late human reproductive period. *Reproductive biomedicine online*. 2007;15(6):681-5.
29. Salim R, Riris S, Saab W, Abramov B, Khadum I, Serhal P. Adenomyosis reduces pregnancy rates in infertile women undergoing IVF. *Reproductive biomedicine online*. 2012;25(3):273-7.
30. Fischer CP, Kayisili U, Taylor HS. HOXA10 expression is decreased in endometrium of women with adenomyosis. *Fertility and sterility*. 2011;95(3):1133-6.
31. Ota H, Igarashi S, Hatazawa J, Tanaka T. Immunohistochemical assessment of superoxide dismutase expression in the endometrium in endometriosis and adenomyosis. *Fertility and sterility*. 1999;72(1):129-34.
32. Tremellen KP, Russell P. The distribution of immune cells and macrophages in the endometrium of women with recurrent reproductive failure. II: adenomyosis and macrophages. *Journal of reproductive immunology*. 2012;93(1):58-63.
33. Costello MF, Lindsay K, McNally G. The effect of adenomyosis on in vitro fertilisation and intra-cytoplasmic sperm injection treatment outcome. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 2011;158(2):229-34.
34. Mijatovic V, Florijn E, Halim N, Schats R, Hompes P. Adenomyosis has no adverse effects on IVF/ICSI outcomes in women with endometriosis treated with long-term pituitary down-regulation before IVF/ICSI. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 2010;151(1):62-5.
35. Martinez-Conejero JA, Morgan M, Montesinos M, Fortuno S, Meseguer M, Simon C, et al. Adenomyosis does not affect implantation, but is associated with miscarriage in patients undergoing oocyte donation. *Fertility and sterility*. 2011;96(4):943-50.
36. Thalluri V, Tremellen KP. Ultrasound diagnosed adenomyosis has a negative impact on successful implantation following GnRH antagonist IVF treatment. *Human reproduction*. 2012;27(12):3487-92.

37. Kim MD, Kim NK, Kim HJ, Lee MH. Pregnancy following uterine artery embolization with polyvinyl alcohol particles for patients with uterine fibroid or adenomyosis. *Cardiovascular and interventional radiology*. 2005;28(5):611-5.
38. Juang CM, Chou P, Yen MS, Twu NF, Horng HC, Hsu WL. Adenomyosis and risk of preterm delivery. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2007;114(2):165-9.
39. Nikolaou M, Kourea HP, Antonopoulos K, Geronatsiou K, Adonakis G, Decavalas G. Spontaneous uterine rupture in a primigravid woman in the early third trimester attributed to adenomyosis: a case report and review of the literature. *The journal of obstetrics and gynaecology research*. 2013;39(3):727-32.
40. Rabinovici J, Stewart EA. New interventional techniques for adenomyosis. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology*. 2006;20(4):617-36.
41. Lin J, Sun C, Zheng H. Gonadotropin-releasing hormone agonists and laparoscopy in the treatment of adenomyosis with infertility. *Chinese medical journal*. 2000;113(5):442-5.
42. Huang BS, Seow KM, Tsui KH, Huang CY, Lu YF, Wang PH. Fertility outcome of infertile women with adenomyosis treated with the combination of a conservative microsurgical technique and GnRH agonist: long-term follow-up in a series of nine patients. *Taiwanese journal of obstetrics & gynecology*. 2012;51(2):212-6.
43. Wang PH, Su WH, Sheu BC, Liu WM. Adenomyosis and its variance: adenomyoma and female fertility. *Taiwanese journal of obstetrics & gynecology*. 2009;48(3):232-8.
44. Kamada Y, Nakatsuka M, Asagiri K, Noguchi S, Habara T, Takata M, et al. GnRH agonist-suppressed expression of nitric oxide synthases and generation of peroxynitrite in adenomyosis. *Human reproduction*. 2000;15(12):2512-9.
45. Fedele L, Bianchi S, Raffaelli R, Portuese A, Dorta M. Treatment of adenomyosis-associated menorrhagia with a levonorgestrel-releasing intrauterine device. *Fertility and sterility*. 1997;68(3):426-9.
46. Fedele L, Bianchi S, Frontino G. Hormonal treatments for adenomyosis. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology*. 2008;22(2):333-9.
47. Igarashi M, Abe Y, Fukuda M, Ando A, Miyasaka M, Yoshida M, et al. Novel conservative medical therapy for uterine adenomyosis with a danazol-loaded intrauterine device. *Fertility and sterility*. 2000;74(2):412-3.



48. Osada H, Silber S, Kakinuma T, Nagaishi M, Kato K, Kato O. Surgical procedure to conserve the uterus for future pregnancy in patients suffering from massive adenomyosis. *Reproductive biomedicine online*. 2011;22(1):94-9.
49. Dim CC, Agu PU, Dim NR, Ikeme AC. Adenomyosis and uterine rupture during labour in a primigravida: an unusual obstetric emergency in Nigeria. *Tropical doctor*. 2009;39(4):250-1.
50. Rabinovici J, Inbar Y, Eylon SC, Schiff E, Hananel A, Freundlich D. Pregnancy and live birth after focused ultrasound surgery for symptomatic focal adenomyosis: a case report. *Human reproduction*. 2006;21(5):1255-9.
51. Takeuchi H, Kitade M, Kikuchi I, Shimanuki H, Kumakiri J, Kitano T, et al. Laparoscopic adenomyomectomy and hysteroplasty: a novel method. *Journal of minimally invasive gynecology*. 2006;13(2):150-4.
52. Yang Z, Cao YD, Hu LN, Wang ZB. Feasibility of laparoscopic high-intensity focused ultrasound treatment for patients with uterine localized adenomyosis. *Fertility and sterility*. 2009;91(6):2338-43.
53. Dong X, Yang Z. High-intensity focused ultrasound ablation of uterine localized adenomyosis. *Current opinion in obstetrics & gynecology*. 2010;22(4):326-30.